

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE MELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/097595 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 207/26**,
A61K 31/4015, A61P 31/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04667

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Mai 2003 (05.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 22 024.7 17. Mai 2002 (17.05.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WUNBERG, Tobias**
[DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 66, 40724 Hilden (DE).
BAUMEISTER, Judith [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277
Wuppertal (DE). **BETZ, Ulrich** [DE/DE]; Im Johannistal
11, 42119 Wuppertal (DE). **JENSEN, Axel** [DE/DE];
Hügelstr. 62, 42553 Velbert (DE). **NIKOLIC, Susanne**
[DE/DE]; Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE).
REEFSCHLÄGER, Jürgen [DE/DE]; Nedderlandsweg
45, 26125 Oldenburg (DE). **ZIMMERMANN, Holger**
[DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal
(DE). **ZUMPE, Franz** [DE/DE]; Hansastr. 20, 42109
Wuppertal (DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellert-
str. 9, 51373 Leverkusen (DE). **KLEYMANN, Gerald**
[DE/DE]; Leopoldshöhenstr. 7, 32107 Bad Salzuflen
(DE). **BENDER, Wolfgang** [DE/DE]; Kaulbachstr. 12,
42113 Wuppertal (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE];
Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **HEWLETT, Guy**
[GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE).
KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113
Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/097595 A1

(54) Title: LACTAMS USED AS ANTI-VIRAL AGENTS

(54) Bezeichnung: LACTAME ALS ANTIVIRALE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to lactams, to methods for producing the same and to the use thereof for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular for use as anti-viral agents specifically against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Lactame und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

BEST AVAILABLE COPY

F 2

LACTAME ALS ANTIVIRALE MITTEL

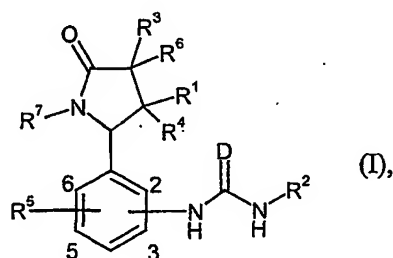
Die Erfindung betrifft Lactame und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmässig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Lactame antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

der Rest -NHC(D)NHR^2 über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

5 R¹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

10 oder

15 R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

20 R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Cycloalkyl und Aryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

25

30 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

oder

- 5 R^3 und R^6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 10 R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 15 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxy, Benzyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl-aminocarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_6 - C_{10} -Aryl-carbonylamino, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.
- 20 R^6 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 25 R^7 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl;
- 30

- 4 -

C₁-C₆-Alkyl-carbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl-carbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylamino-carbonyloxy und C₆-C₁₀-Arylamino-carbonyloxy,

5 und

R¹, R³, R⁴ und R⁶ nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder
10 Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung be-
trifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen.
15 Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tau-
tomere der Verbindungen.

20

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfin-
dungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze
25 von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoff-
säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,
Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure,
Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumar-
säure, Maleinsäure und Benzoesäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylcarbonyloxy, Alkylaminocarbonyloxy und Alkoxycarbonyl
20 stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-

Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

5 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylaminocarbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

15 Alkylaminocarbonyloxy steht für einen Alkylaminocarbonyloxyrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyloxy, Ethylaminocarbonyloxy, *n*-Propylaminocarbonyloxy, Isopropylaminocarbonyloxy, tert.-Butylaminocarbonyloxy, *n*-Pentylaminocarbonyloxy, *n*-Hexylaminocarbonyloxy, *N,N*-Dimethylaminocarbonyloxy, *N,N*-Diethylaminocarbonyloxy, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyloxy, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyloxy, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyloxy, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyloxy, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylaminocarbonyloxy und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyloxy.

25 Arylaminocarbonyl steht für einen Arylaminocarbonylrest mit einem Arylsubstituenten und gegebenenfalls einem weiteren Substituenten, wie z. B. Aryl oder Alkyl, beispielhaft und vorzugsweise für Phenylaminocarbonyl, Phenylmethylaminocarbonyl, Biphenylaminocarbonyl, Naphthylaminocarbonyl und Naphthylmethylaminocarbonyl.

30 Heteroarylaminocarbonyl steht für einen Heteroarylaminocarbonylrest mit einem Heteroarylsubstituenten und gegebenenfalls einem weiteren Substituenten, wie z. B. Aryl oder Alkyl, beispielhaft und vorzugsweise für Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Furylmethylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylamino-

carbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Pyridylamino-carbonyl, Pyridylmethylaminocarbonyl, Pyrimidyl-aminocarbonyl, Pyridazinylamino-carbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzo-furanyl-amino-carbonyl, Benzo-thiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

5

Arylaminocarbonyloxy steht für einen Arylaminocarbonyloxyrest mit einem Aryl-substituenten und gegebenenfalls einem weiteren Substituenten, wie z. B. Aryl oder Alkyl, beispielhaft und vorzugsweise für Phenylaminocarbonyloxy, Phenylmethylaminocarbonyloxy, Biphenylaminocarbonyloxy, Naphthylaminocarbonyloxy und Naphthylmethylaminocarbonyloxy.

10

Alkylcarbonylamino steht für einen Alkylcarbonylaminorest mit einem Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

15

Arylcarbonylamino steht für einen Arylcarbonylaminorest mit einem Arylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino, Naphthylcarbonylamino und Phenanthrenylcarbonylamino.

20

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

25

Alkylcarbonyloxy steht für einen Alkylcarbonyloxyrest mit einem Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, tert.-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy und n-Hexylcarbonyloxy.

30

Arylcarbonyloxy steht für einen Arylcarbonyloxyrest mit einem Arylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonyloxy und Naphthylcarbonyloxy.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 10, bevorzugt 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Adamantyl und Norbornyl.

5

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

10

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyll und Isochinolinyll.

15

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

20

Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerentüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

25

Die Tatsache, dass R^1 , R^3 , R^4 und R^6 nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sein sollen, bedeutet in anderen Worten, dass mindestens einer der Reste R^1 , R^3 , R^4 und R^6 ungleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt sind solche Verbindungen, in welchen

30

der Rest -NHC(D)NHR^2 über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

- 5 R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,
- 10 R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,
- 15 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,
- 20 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,
- R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,
- 25 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,
- 30 und

R^7 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyloxy.

5 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

10

R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

R^2 für Phenyl oder Adamantyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und C_1 - C_6 -Alkyl,

15

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht,

20

R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

25

und

R^7 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyloxy.

30

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen

der Rest $-\text{NHC(D)NHR}^2$ über eine der Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist,

5 D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R¹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

10

oder

R¹ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

15

R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

20

25

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

30

oder

- 5 R^3 und R^6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkyl-amino,
- 10 R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 15 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.
- 20 R^6 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 25 R^7 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino und C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino,
- 30

und

R^1 , R^3 , R^4 und R^6 nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sind.

5 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

10

R^1 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

15

R^2 für C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und C_1 - C_6 -Alkyl,

20

R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

25

R^4 für C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

30

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

und

10

R⁷ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen

15 der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

20

R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht,

R² für Phenyl oder Adamantyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

25

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht,

30

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R⁶ für Wasserstoff steht,

und

R^7 für Wasserstoff steht.

5

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen D für Sauerstoff steht.

10

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^1 für Methyl steht.

15

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^2 für Adamantyl oder Phenyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und Methyl. Besonders bevorzugt steht R^2 dabei für Phenyl, das mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, wobei im Falle von 2 Substituenten diese vorzugsweise die *ortho*- und *para*-Position oder die *meta*- und *para*-Position besetzen.

20

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^3 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^4 für Wasserstoff oder Methyl, insbesondere für Methyl, steht.

25

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^5 für Wasserstoff oder Fluor, insbesondere für Fluor, steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^5 für Wasserstoff steht.

30

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^5 , insbesondere Fluor, über die Position 6 an den Aromaten gebunden ist. Besonders bevorzugt sind dabei solche

- 16 -

Verbindungen, in welchen gleichzeitig der Rest -NHC(O)NHR^2 über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^6 für Wasserstoff steht.

5

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^7 für Wasserstoff oder Methyl, insbesondere für Wasserstoff, steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen, in welchen R^1 und R^4 für Methyl stehen.

10

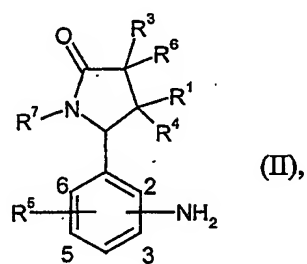
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

20

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

25

-NH_2 über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 und D die oben angegebene Bedeutung haben,

10 umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

15

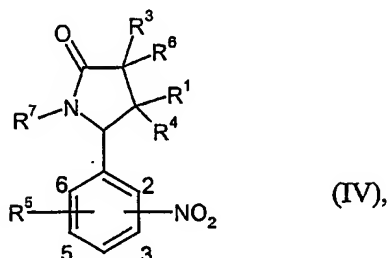
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Ethylacetat.

20

25 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten
30 Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (II) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5 in welcher

–NO₂ über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

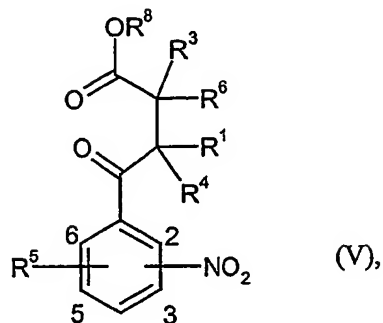
10

reduziert werden, z.B. mit Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre oder mit Zinn(II)-chlorid oder Zinn in Salzsäure, bevorzugt ist Palladium auf Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre.

15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butyl-
 20 ether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Ethylacetat oder Pyridin, bevorzugt sind
 25 Ethanol, iso-Propanol, Ethylacetat oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid, Dioxan oder Methanol.

Die Verbindungen der Formel (IV) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5

in welcher

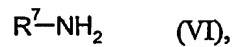
-NO₂ über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

10

R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, und

R⁸ für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl steht,

15 mit Verbindungen der Formel



in welcher

20 R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat,

oder mit den Formiaten der Verbindungen der Formel (VI)

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln oder in Ameisensäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50 °C bis 200 °C bei Normaldruck.

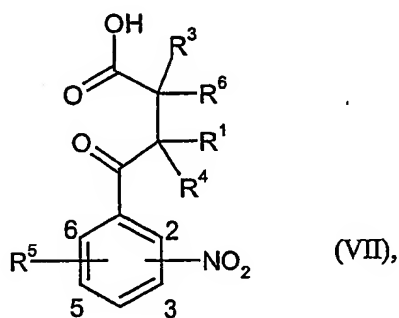
5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin. Bevorzugt ist die Durchführung in Ameisensäure.

10

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

15

Die Verbindungen der Formel (V) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

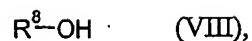
20

-NO₂ über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

mit Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R^8 die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln oder in Verbindungen der Formel (VIII), gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

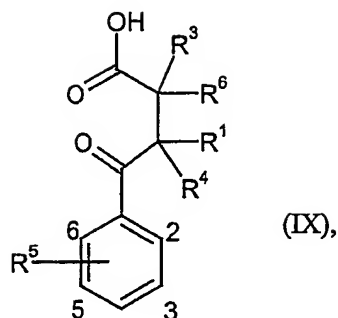
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril, Ethylacetat oder Pyridin. Bevorzugt sind Lösungsmittel der Formel (VIII), beispielsweise Ethanol oder Methanol.

Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bevorzugt ist Schwefelsäure.

20 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (VII) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

- 22 -



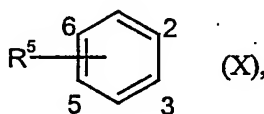
in welcher

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 0°C bei Normaldruck, umgesetzt werden.

10 Die Verbindungen der Formel (IX) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

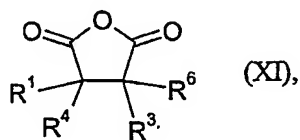


in welcher

15

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der Formel



20

in welcher

R^1 , R^3 , R^4 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

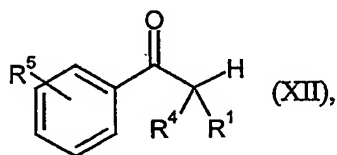
- 5 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan.

15 Lewis-Säuren sind beispielsweise Aluminiumtrichlorid oder Titan-tetrachlorid, bevorzugt ist Aluminiumtrichlorid.

20 Die Verbindungen der Formel (X) und (XI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

In einem alternativen Syntheseverfahren können Verbindungen der Formel (IX) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

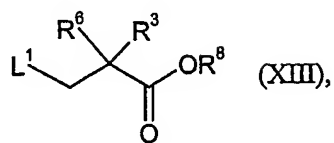


25

in welcher

R^1 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel



5 in welcher

R^3 , R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, und

L^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

10

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei

15

Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol.

20

Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Natriumhydrid, DBU oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid.

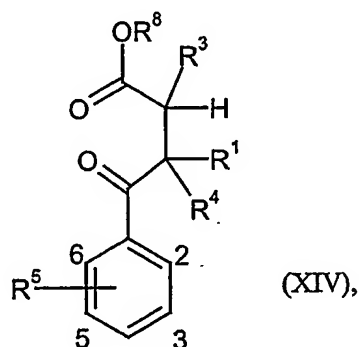
25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) und (XIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (für (XII) vgl. M.R. Schneider, H. Ball, J. Med. Chem. 1986, 29, 75-79).

In einem alternativen Syntheseverfahren können Verbindungen der Formel (Va),
welches Verbindungen der Formel (V) sind, in denen

5 R^6 für Wasserstoff steht,

hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

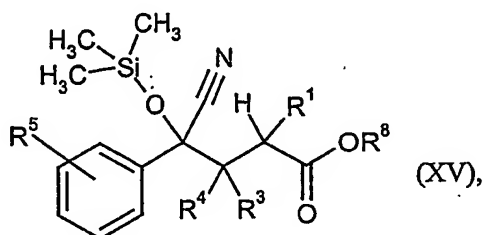
10

R^1, R^3, R^4, R^5 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

nach dem für die Herstellung der Verbindungen der Formel (VII) beschriebenen Ver-
fahren umgesetzt werden.

15

Die Verbindungen der Formel (XIV) können hergestellt werden, indem Verbindun-
gen der Formel



in welcher

20

- 26 -

R^1, R^3, R^4, R^5 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

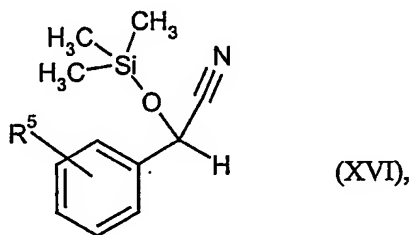
mit Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt werden.

- 5 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethyl-sulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

10
15

Die Verbindungen der Formel (XV) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



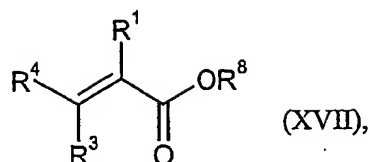
20

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

25 mit Verbindungen der Formel

- 27 -



in welcher

R^1 , R^3 , R^4 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

5

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, Hexan, Heptan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt sind Diethylether, Tetrahydrofuran, Heptan und/oder Ethylbenzol.

15

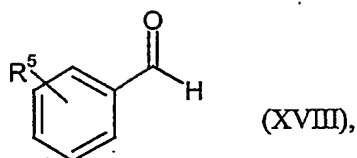
Basen sind beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Lithiumdiisopropylamid.

20

Die Verbindungen der Formel (XVII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

25

Die Verbindungen der Formel (XVI) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

5

mit Trimethylsilylcyanid und Zinkiodid umgesetzt werden:

Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

15

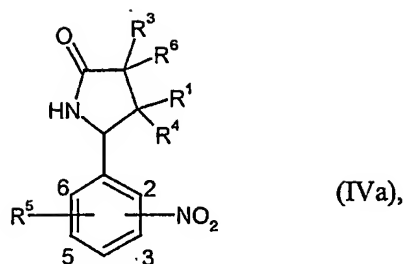
20

Die Verbindungen der Formel (XVIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

In einem alternativen Syntheseverfahren können die Verbindungen der Formel (IV) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

25

- 29 -



in welcher

5 -NO₂ über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

10



in welcher

15 R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Iod oder Brom, steht,

umgesetzt werden.

20

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

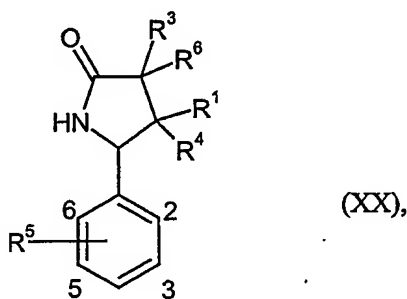
25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder

Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, oder Pyridin, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

- 5 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydrid.

Die Verbindungen der Formel (XIX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten
10 Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IVa) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



15

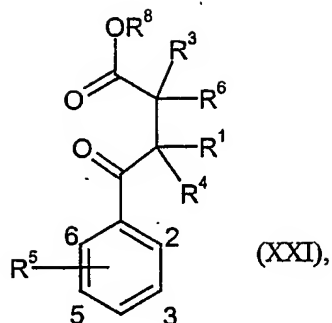
in welcher

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 0°C bei Normaldruck, umgesetzt werden.

- 25 Die Verbindungen der Formel (XX) können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

5

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Ammoniumformiat umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in der Schmelze oder in inerten Lösungsmitteln oder in Ameisensäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis 200°C bei Normaldruck.

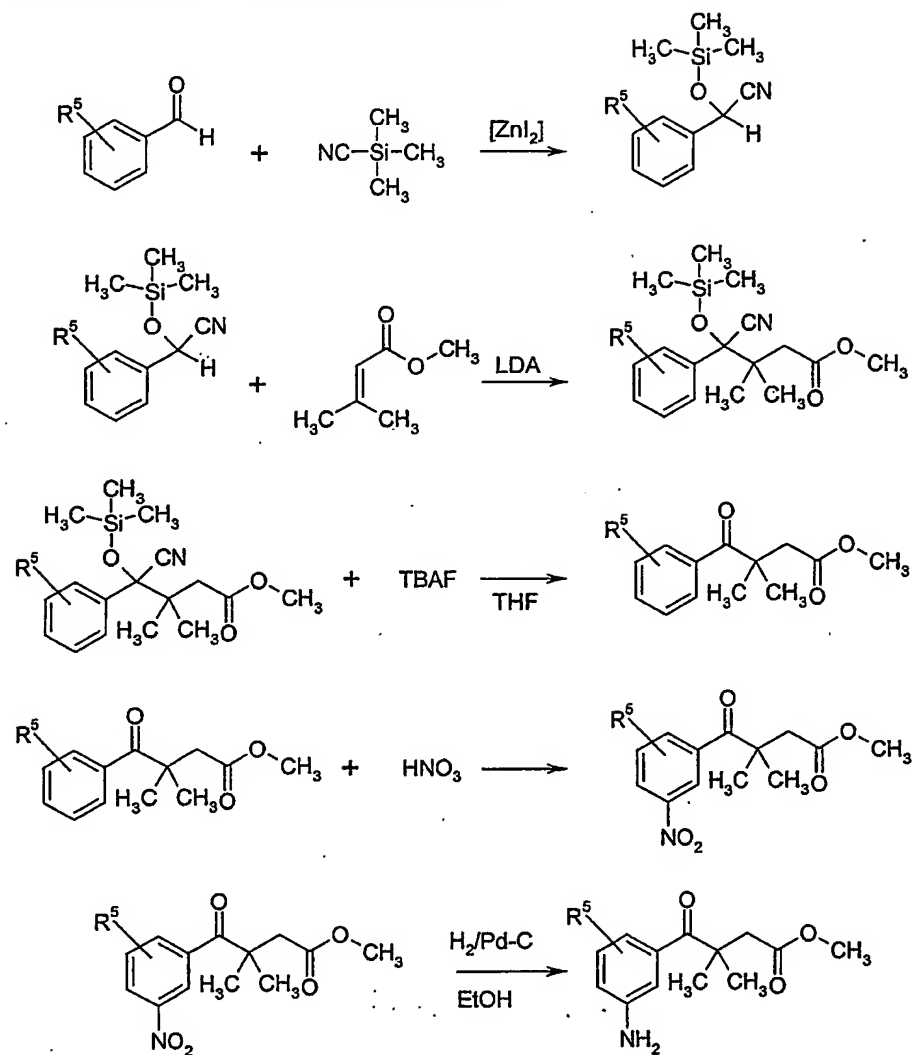
- 15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin. Bevorzugt ist die Durchführung in Ameisensäure.

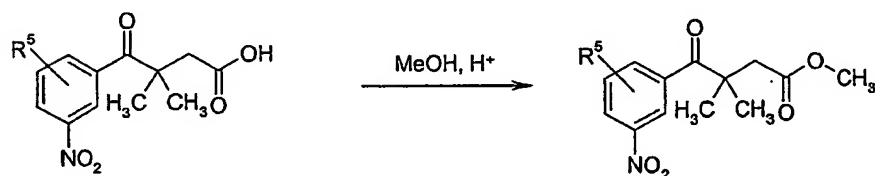
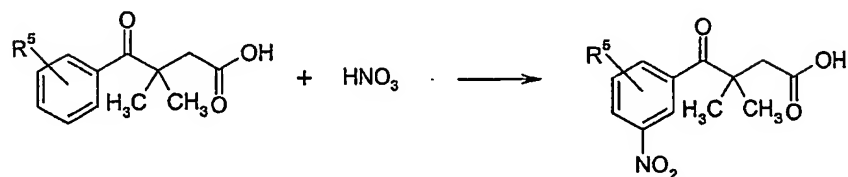
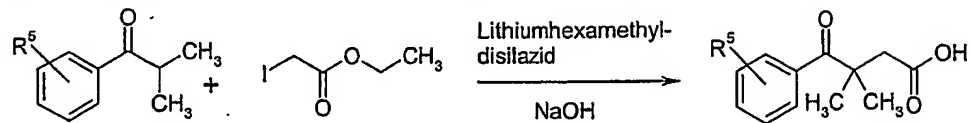
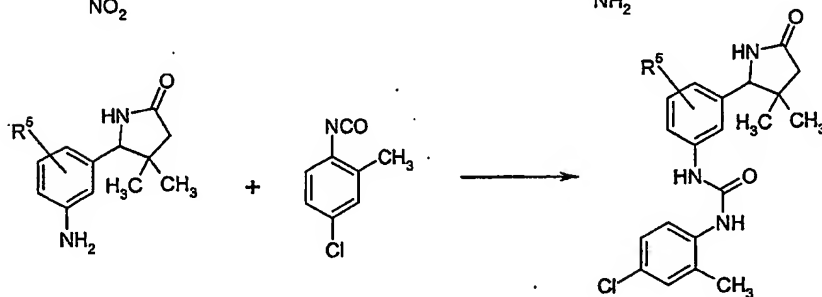
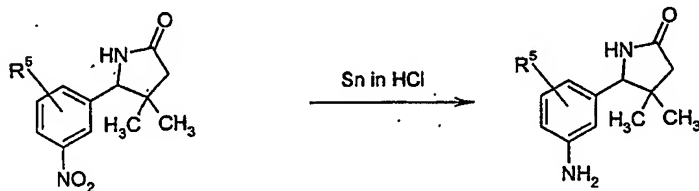
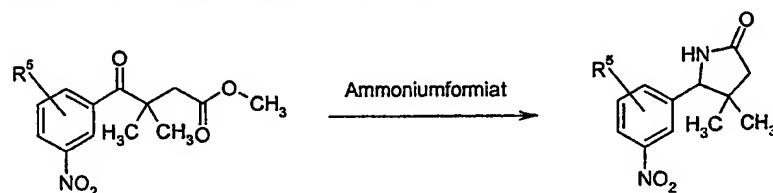
- 20 Die Verbindungen der Formel (XXI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

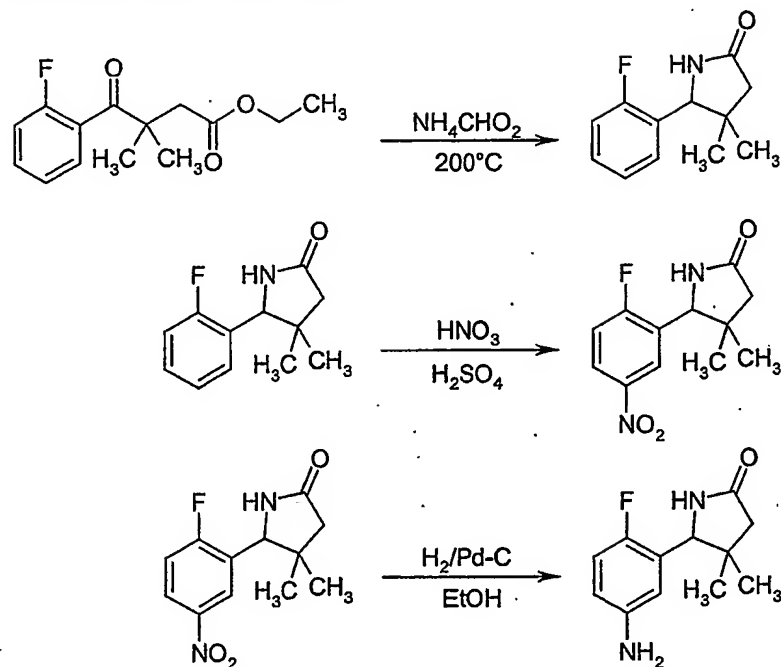
25

Syntheseschema 1: Grundkörpersynthese



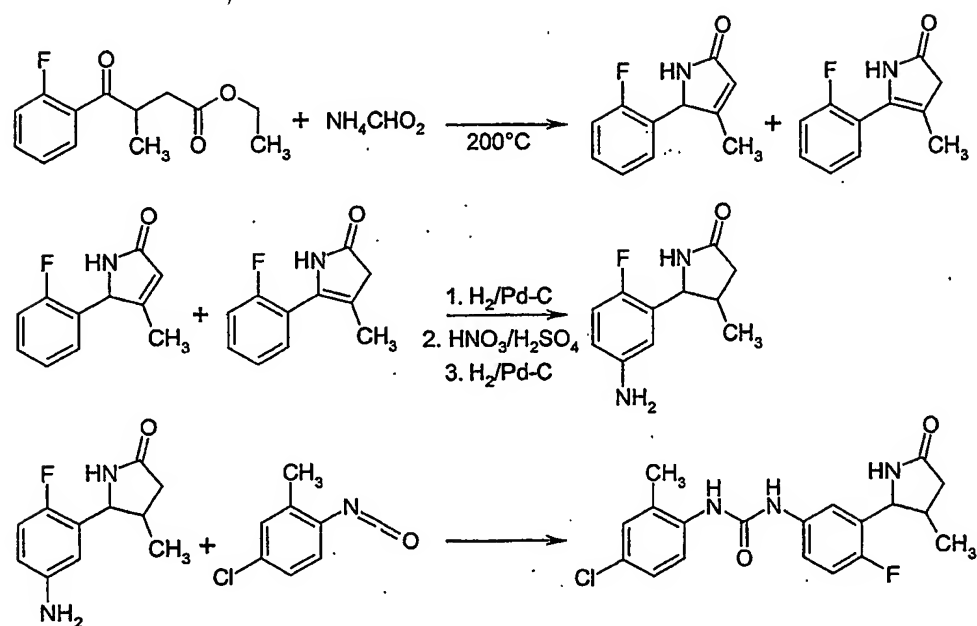
Syntheschema 2: Grundkörpersynthese**5 Syntheschema 3: Synthese der Lactame I**

Syntheschema 4: Synthese der Lactame II

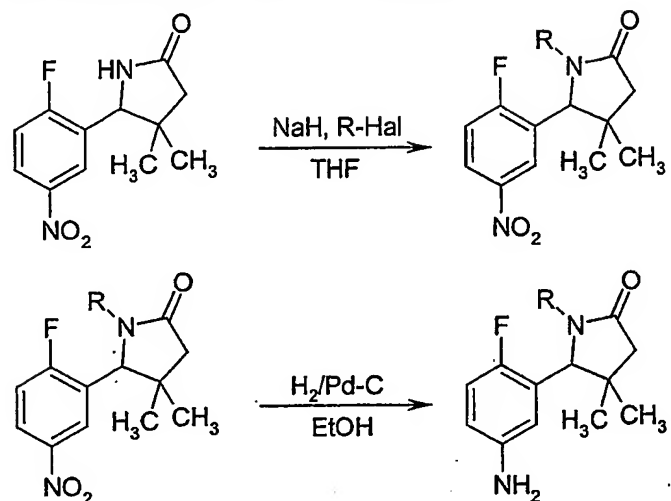


Syntheschema 5: Synthese der Lactame III

5



Syntheschema 6: Alkylierte Lactame



- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

- Die Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Virusinfektionen, geeignet sind, verwendet werden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir, zur Behandlung und/oder Prävention von Virusinfektionen, insbesondere von HCMV-Infektionen, eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Träger- oder sonstigen Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, intravitreal oder als
5 Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

15 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikations-
20 formen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual
25 oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

30 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer,

pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe (Exzipienten). Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 25 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. BeispieleAbkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:**HPLC-Parameter:****5 Methode 1 (HPLC):**

Säule: Kromasil C18 60*2 mm; Temperatur: 30°C; Fluß: 0.75 mlmin⁻¹; Eluent A: 0.005 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril; Gradient: → 0.5 min 98 %A, → 4.5 min 10 %A, → 6.5 min 10 %A.

10 Methode 2 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):

Säule: Packungsmaterial KBD 6371 (250*20 mm); Temperatur: 23°C; Eluent: Essigsäureethylester; Fluß: 25 mlmin⁻¹; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester.

Methode 3 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):

15 Säule: Packungsmaterial KBD 6371 (250*20 mm); Temperatur: 23°C; Eluent: Essigsäureethylester; Fluß: 25 mlmin⁻¹; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester/Tetrahydrofuran (1:1 (v/v)).

Methode 4 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):

20 Säule: Packungsmaterial KBD 6136 (250*20 mm); Temperatur: 23°C; Eluent: Essigsäureethylester; Fluß: 25 mlmin⁻¹; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester.

Methode 5 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):

25 Säule: Packungsmaterial KBD 4922 (250*20 mm); Temperatur: 23°C; Eluent: i-Hexan/Essigsäureethylester (65:35 v/v); Fluß: 25 mlmin⁻¹; Verbindung gelöst in Essigsäureethylester.

Methode 6 (HPLC):

30 Säule: Kromasil C18 60*2 mm; Temperatur: 30°C; Fluß: 0.75 mlmin⁻¹; Eluent A: 0.005 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril; Gradient: → 0.5 min 98 %A, → 4.5 min 10 %A, → 15 min 10 %A.

Methode 7 (präparative RP-HPLC):

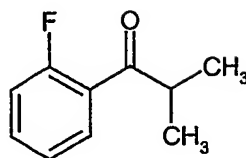
Säule: CromSil C18, 250 x 30 mm; Fluß: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion bei
210 nm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 10 %B (3 min) -> 90 %B
5 (31 min) -> 90 %B (34 min) -> 10 % B (34.01 min).

Methode 8 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):

Säule: Packungsmaterial KBD 5326 (250*30 mm); Temperatur: 23°C; Stufen-
gradientenelution: Essigsäureethylester (100%) -Methanol (100%) -Essigsäureethyl-
10 ester (100 %); Fluß: 25 ml/min; Verbindung gelöst in Tetrahydro-
furan/Essigsäureethylester (1:1).

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

5 1-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1-propanon



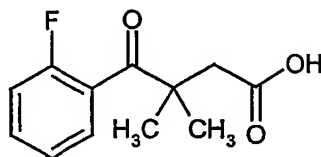
10 In 50 ml Diethylether werden 5.10 g 2-Fluorbenzonitril vorgelegt und bei 0°C mit 25.27 ml 2-Propylmagnesiumchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden bei 0°C 60 ml 10 proz. Salzsäure zugetropft und eine Stunde nachgerührt. Es wird mit Diethylether extrahiert und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 9/1) die Zielverbindung in einer Ausbeute von 4.8 g (68 %) erhalten.

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.5$ min

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 184$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 2A

20 4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



25 In Tetrahydrofuran werden 1.75 g 1-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1-propanon gelöst und mit 13.00 ml Lithiumhexamethyldisilazid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 3.77 g Iodessigsäureethylester zugetropft. Nach vier

Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 50 ml 20 proz. Natronlauge zugegeben und über Nacht gerührt. Es wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Anschließend wird mit Diethylether gewaschen und die wäßrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester und Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung wird die organische Phase abgetrennt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Diisopropyl-
5 ether das Produkt in einer Ausbeute von 30 % (0.6 g) erhalten.

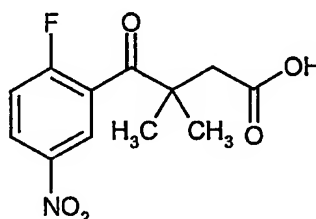
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.1$ min

MS (DCI/ MH_3): $m/z = 242$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

10

Beispiel 3A

4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



15

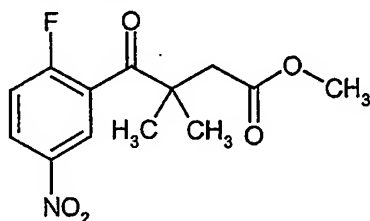
In 25 ml Schwefelsäure werden 10.0 g 4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutan-
säure vorgelegt und bei -5°C ein Gemisch aus 13 ml konz. Schwefelsäure und 3.4 ml
konz. Salpetersäure zugetropft. Nach 60 min wird mit 400 ml Eiswasser versetzt,
abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Dabei werden 12 g
20 (quantitativ) Zielverbindung erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.0$ min

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 287$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 4A

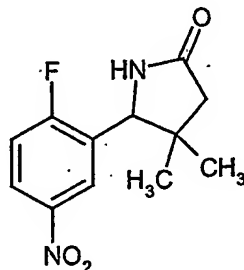
4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



- 5 In 140 ml Methanol werden 12 g 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure gelöst und mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 7 Stunden unter Rückfluß wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen werden 12.5 g (99 %) der Zielverbindung erhalten.
- 10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.55$ min
MS (DCI/ NH_3): $m/z = 301$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 5A

- 15 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon



- Bei 200°C werden 283.25 mg (1.00 mmol) 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester mit 1.766 g (28 mmol) Ammoniumformiat zwei Stunden lang geführt. Anschließend wird mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethyl-
- 20

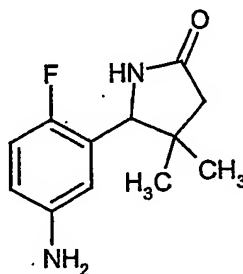
ester 3:1, 1:1). Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert und beim Absaugen mit Essigsäureethylester gewaschen. Die Ausbeute beträgt 29 mg (12 %).

Alternative Reaktionsvorschrift zur Herstellung von Beispiel 5A:

- 5 4.24 g (20.5 mmol) 5-(2-Fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon werden in 20 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und die erhaltene Lösung auf -10°C abgekühlt. Separat werden zu 1.7 ml konzentrierter Salpetersäure bei -10°C tropfenweise 2.6 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Diese Nitriersäure wird daraufhin tropfenweise der Reaktionsmischung zudosiert. Man lässt so lange bei -5°C rühren
- 10 bis eine Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC vollständigen Umsatz anzeigt. Dann wird vorsichtig in Eiswasser gegossen und 3x mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3 kristallisiert. Es werden 3.26 g (63 % d. Th.) Produkt erhalten.
- 15 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.83$ min
MS (DCI): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6A

- 20 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon



- In 20 ml Ethanol werden 675 mg (2.68 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 3.49 g (29.44 mmol) Zinn versetzt. Es werden 14 ml konzentrierte Salzsäure zugetropft und eine Stunde refluxiert. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Versetzen mit Essigsäureethylester und Wasser wird mit Natriumhydrogencarbonat basisch
- 25

gestellt und über Celite filtriert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wird aus Diethylether umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 529 mg (89 %).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.19$ min

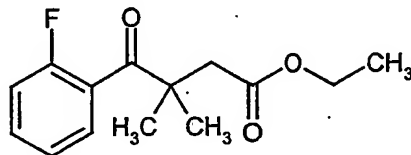
MS (ESI): $m/z = 223$ ($M+H$)⁺

Alternative Reaktionsvorschrift zur Herstellung von Beispiel 6A:

290 mg (1.15 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 122 mg Palladium auf Kohle (5 %) in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und nach Einengen des Lösungsmittel kristallisiert. Dabei werden 240 mg (94 % d. Th.) Produkt erhalten.

Beispiel 7A

4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäureethylester



5.28 g (31.76 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)-2-methyl-1-propanon werden bei RT in 100 ml trockenem THF gelöst und anschließend zügig mit 43 ml einer 1 molaren Hexamethyldisilazidlösung in THF versetzt. Es wird noch 2 Stunden bei RT gerührt bevor 12.6 g (59 mmol) Iodessigsäureethylester zugegeben werden. Bei der Zugabe tritt eine leichte Erwärmung der Reaktionsmischung auf. Man lässt nun noch 2-4 Stunden bei RT rühren. Daraufhin wird vorsichtig mit 1 N Salzsäure gequenchet und

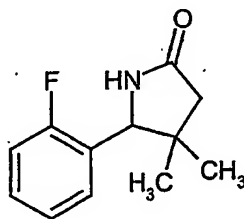
dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 20:1). Es werden 4.97 g (60 % d. Th.) Produkt erhalten.

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

Beispiel 8A

10 5-(2-Fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon



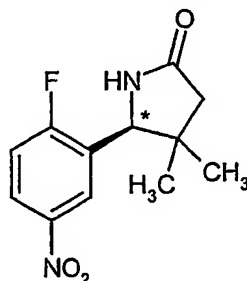
2.49 g (9.85 mmol) 4-(2-Fluorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäureethylester
15 werden mit 17.4 g (276 mmol) Ammoniumformiat versetzt und bei einer Badtemperatur von 200°C so lange gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Nach Abkühlung wird Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Dabei erhält man 1.74 g (85 % d. Th.) Produkt,
20 das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden kann.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.91$ min

MS (ESIpos): $m/z = 207$ ($M+H$)⁺

Beispiel 9A

(5*S*)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon

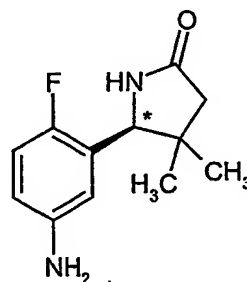


- 5 Durch die Enantiomerentrennung an einer chiralen HPLC-Phase (Methode 8) erhält man aus 4.8 g racemischem 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 5A) 2.2 g (46 % d. Th.) enantiomerenreines Produkt.

Beispiel 10A

10

(5*S*)-5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon



- 200 mg (0.79 mmol) (5*S*)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 9A) werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 84 mg Palladium auf Kohle (5 %) in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und nach Einengen des Lösungsmittel kristallisiert. Dabei werden 172 mg (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.14$ min

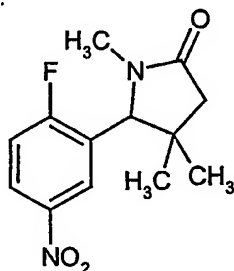
- 20 MS (ESIpos): $m/z = 223$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Alkylierung der Lactame

- 1 Äquivalent 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 5A) wird in trockenem THF gelöst (0.16 molare Lösung) und bei 0°C zu einer
5 Suspension von 1.1-1.5 Äquivalenten Natriumhydrid in THF (0.2 molar) getropft. Man lässt noch 30 min bei RT rühren und gibt dann 1.2-2.5 Äquivalente des entsprechenden Alkylierungsmittels zu. Man lässt bei RT oder Rückfluss über Nacht rühren, versetzt dann vorsichtig mit Wasser und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet.
10 Filtration und Einengen des Lösungsmittels liefert das Produkt in für den nächsten Syntheseschritt ausreichender Reinheit.

Beispiel 11A

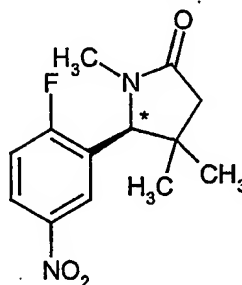
- 15 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon



- Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A werden mit 200 mg (0.79 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 5A), 35 mg (0.87 mmol) Natriumhydrid und 281 mg (1.98 mmol) Methyljodid 157 mg (74 % d. Th.) Produkt
20 erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.97$ min

MS (DCI): $m/z = 267$ ($M+H$)⁺

Beispiel 12A(5*S*)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon

5 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A werden mit 200 mg (0.79 mmol) (5*S*)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 9A), 35 mg (0.87 mmol) Natriumhydrid und 281 mg (1.98 mmol) Methyljodid 210 mg (99 % d. Th.) Produkt erhalten.

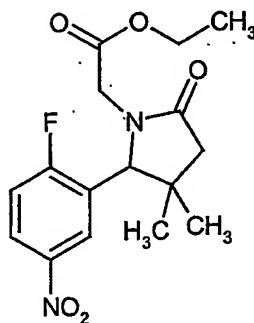
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.94$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 267$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13A

[2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäureethylester

15



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A werden mit 200 mg (0.79 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 5A), 48 mg (1.19 mmol) Natriumhydrid und 159 mg (0.95 mmol) Bromessigsäureethylester 265 mg (98 % d. Th.) Produkt erhalten.

20

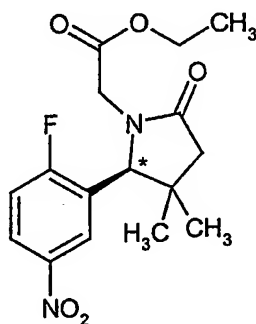
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.28$ min

MS (ESIpos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺

Beispiel 14A

5

[(2*S*)-2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäureethylester



10 Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A werden mit 195 mg (0.77 mmol) (5*S*)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 9A), 24 mg (1.00 mmol) Natriumhydrid und 248 mg (1.16 mmol) Iodessigsäureethylester 139 mg (51 % d. Th.) Produkt erhalten.

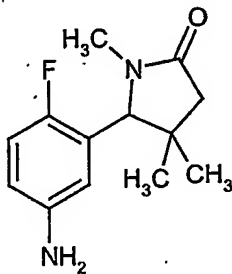
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.41$ min

MS (ESIpos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 15A

5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon



148 mg (0.56 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 59 mg Palladium auf Kohle (5 %) in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert. Es wird mit Ethanol nachge-
5 waschen und nach Einengen des Lösungsmittel kristallisiert. Dabei werden 96 mg (78 % d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 178.5°C

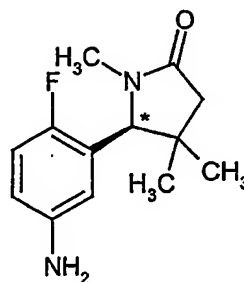
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.27$ min

MS (ESIpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺

10

Beispiel 16A

(5S)-5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon

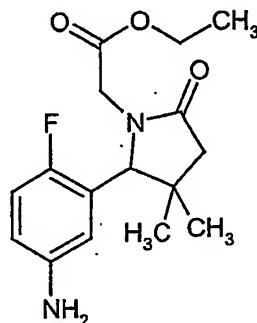


15 206.3 mg (0.77 mmol) (5S)-5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 12A) werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 82 mg Palladium auf Kohle (5 %) in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und nach Einengen des Lösungsmittel kristallisiert. Dabei
20 werden 178 mg (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

Beispiel 17A

[2-(5-Amino-2-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäureethylester



5

260 mg (0.77 mmol) [2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]-
essigsäureethylester werden in 3.6 ml Ethanol suspendiert und mit 82 mg Palladium
auf Kohle (5 %) in einer Wasserstoffatmosphäre geführt bis eine DC-Kontrolle
10 vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert. Es wird
mit Ethanol nachgewaschen und eingengt. Dabei werden 225 mg (89 % d. Th.)
Produkt erhalten.

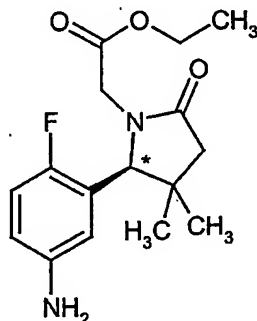
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.58$ min

MS (ESIpos): $m/z = 309$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 18A

[(2*S*)-2-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäure-
ethylester



5

132 mg (0.39 mmol) [(2*S*)-2-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäureethylester (Beispiel 14A) werden in 5 ml Ethanol gelöst und mit 41 mg Palladium auf Kohle (10%) in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Der Katalysator wird über Celite

10

abfiltriert. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und eingeengt. Dabei werden 119 mg

(84 % d. Th.) Produkt erhalten.

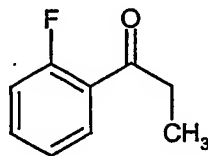
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.66$ min

MS (ESIpos): $m/z = 309$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 19A

1-(2-Fluorphenyl)-1-propanon



20

Unter einer Argonatmosphäre werden 5 g (41.3 mmol) 2-Fluorbenzonitril in 82 ml trockenem Diethylether vorgelegt und bei RT werden 41.3 ml einer 2 molaren Ethyl-

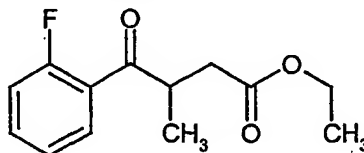
magnesiumchlorid-Lösung (in THF) langsam zugetropft. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung bei RT über Nacht rühren, kühlt dann auf 0°C ab und hydrolysiert vorsichtig mit ca. 100 ml 10%iger Salzsäure. Man lässt noch 30 min nachrühren und extrahiert dann die wässrige Phase dreimal mit Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 3.32 g (53 % d. Th.) Produkt, welches nicht weiter aufgereinigt wird.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.41$ min

MS (DCI): $m/z = 170$ ($M + NH_4$)⁺

Beispiel 20A

4-(2-Fluorphenyl)-3-methyl-4-oxobutansäureethylester



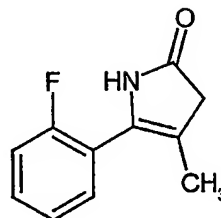
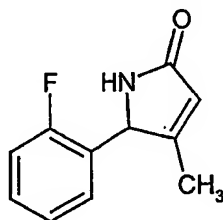
3.31 g (21.8 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)-1-propanon werden bei RT in 70 ml THF vorgelegt und zügig mit 21.8 ml einer 1 molaren Lithiumhexamethyldisilazidlösung (in THF) versetzt. Man lässt 2 Stunden bei RT rühren und tropft dann 3.81 g (22.8 mmol) Bromessigsäureethylester zu. Es wird über Nacht bei RT gerührt und dann vorsichtig mit 1 N Salzsäure hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 8:2). Dabei erhält man 1.94 g (24 % d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.63$ min

MS (DCI): $m/z = 256$ ($M + NH_4$)⁺

Beispiel 21A

5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on und 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,3-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on



5

1.93 g (8.61 mmol) 4-(2-Fluor-phenyl)-3-methyl-4-oxobutansäureethylester lässt man zusammen mit 15.2 g (241 mmol) Ammoniumformiat bei einer Badtemperatur von 200°C 4 Stunden lang rühren. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf RT wird Wasser zugegeben und anschließend dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch dreimal mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 1:1) Dabei werden 0.21 g (8 % d. Th.) 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on erhalten.

10

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.78$ min

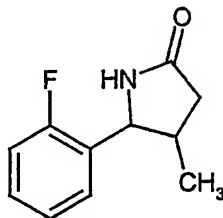
MS (ESIpos): $m/z = 192$ ($M+H$)⁺

Gleichzeitig fallen 0.24 g (13% d. Th.) 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,3-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on an.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.63$ min

20

MS (ESIpos): $m/z = 192$ ($M+H$)⁺

Beispiel 22A**5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon**

5

450 mg (2.35 mmol) eines Gemisches aus 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on und 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-on werden in Ethanol gelöst und mit 125 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Es wird so lange unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis eine Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz anzeigt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, gut mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat anschließend eingeeengt. Es werden 320 mg (67 % d. Th.) Produkt (Diastereomergemisch) erhalten.

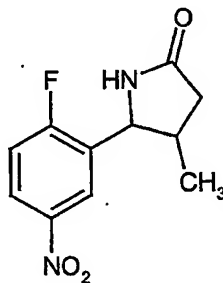
10

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.74$ min

15

MS (DCI): $m/z = 194$ ($M+H$)⁺, 211 ($M+NH_4$)⁺**Beispiel 23A****5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon**

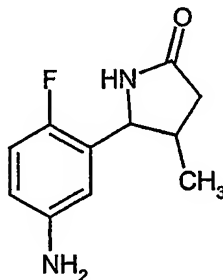
20



- 320 mg (1.66 mmol) 5-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon werden in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und die Lösung auf -10°C abgekühlt. Separat werden 0.22 ml konzentrierte Salpetersäure ebenfalls bei -10°C tropfenweise mit 1.65 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Diese Nitriersäure wird dann anschließend bei -10°C tropfenweise zu der Reaktionsmischung zugegeben. Man lässt noch 90 min bei -5°C rühren, gießt dann vorsichtig auf Eiswasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 243 mg (60 % d. Th.) Produkt (Diastereomerenmischung).
- 10 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.64$ min
MS (ESIpos): $m/z = 239$ ($M+H$)⁺

Beispiel 24A

- 15 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon

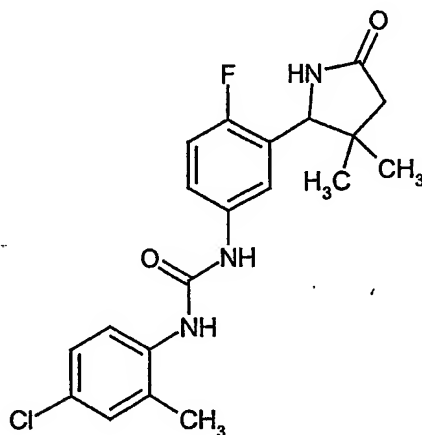


- 233 mg (0.96 mmol) 5-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon werden in 7 ml Ethanol suspendiert und unter einer Schutzgasatmosphäre mit 51 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre wird bei RT so lange gerührt bis eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Das Reaktionsgemisch wird dann über Celite filtriert und mit Ethanol gut nachgewaschen und das Filtrat schließlich eingengt. Dabei werden 199 mg (99 % d. Th.) Produkt (Diastereomerenmischung) erhalten.
- 25 HPLC (Methode 1): $R_t = 2.97$ min
MS (ESIpos): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

- 5 N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluor-phenyl]harnstoff



- 10 In 10 ml Dichlormethan werden 250.00 mg (1.12 mmol) 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 226.21 mg (1.35 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat versetzt. Nach einer Stunde unter Rückfluß wird der Niederschlag abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 404 mg (92 % d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.5$ min

MS (ESI): $m/z = 390$ ($M+H$)⁺

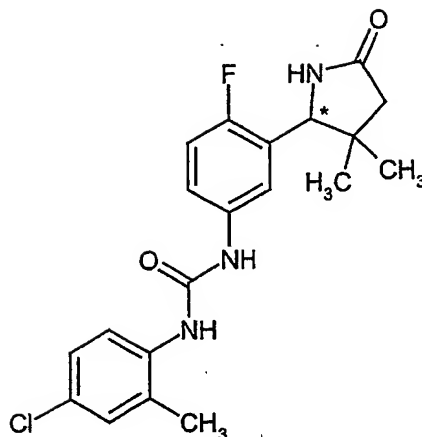
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (d, 2 H); 2.21 (s, 3H); 4.6 (s, 1H), 7.1- 7.3 (m, 4 H); 7.45-7.55 (m, 1H); 7.85-7.80 (m, 3H); 9.2 (br.s, 1H).

Beispiel 2

20

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluor-phenyl]harnstoff (Enantiomer von Beispiel 1)

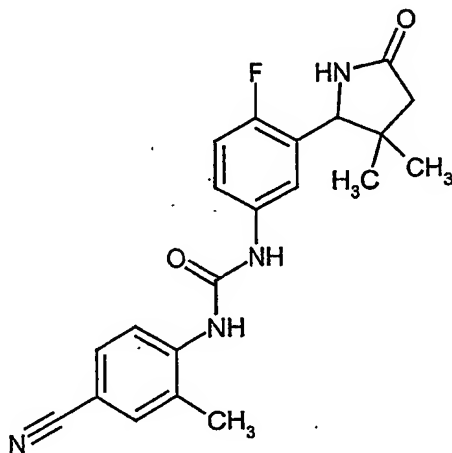
- 60 -



Die chromatographische Enantiomerentrennung von 300 mg Racemat von N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluor-phenyl]-harnstoff (Beispiel 1) an Kieselgel erfolgt nach HPLC-Methode 2. Nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester beträgt die Ausbeute 108 mg (36 % d. Th.).

Beispiel 3

N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluor-phenyl]harnstoff



In 10 ml Dichlormethan werden 254.00 mg (1.14 mmol) 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon vorgelegt und mit 216.89 mg (1.37 mmol) 4-Isocyanato-3-methylbenzonitril eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen wird mit

Dichlormethan gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 388 mg (89 % d. Th.).

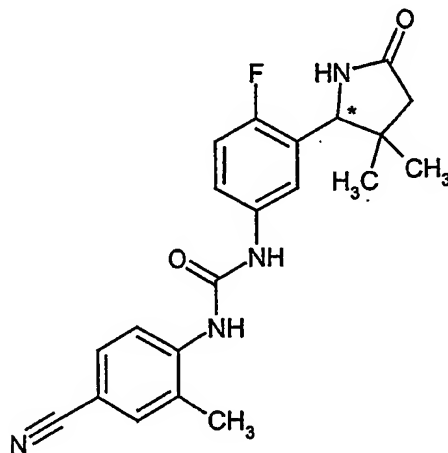
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.3$ min

MS (ESI): $m/z = 381$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.7$ (s, 3H); 1.21 (s, 3H); 2.1 (s, 2 H); 2.3 (s, 3H); 4.6 (s, 1 H); 7.1-7.3 (m, 2 H); 7.5-7.7 (m, 3 H); 7.95-8.4 (m, 3 H); 9.45 (s, 1H).

Beispiel 4

- 10 N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluor-phenyl]harnstoff (Enantiomer von Beispiel 3)



- 15 Die chromatographische Enantiomerentrennung von 300 mg Racemat von N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluor-phenyl]-harnstoff (Beispiel 3) an Kieselgel erfolgt nach HPLC-Methode 3. Nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester beträgt die Ausbeute 110 mg (37 % d. Th.).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B: Synthese der Harnstoffe

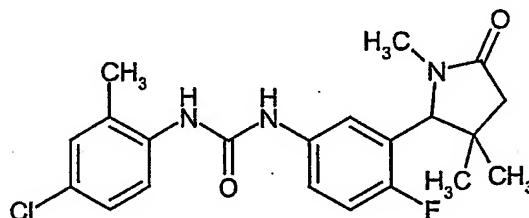
20

1 Äquivalent des Anilins wird in Essigsäureethylester gelöst (0.1-0.25 M Lösung) und mit 1.1 Äquivalenten des entsprechenden Isocyanates versetzt. Die Reaktions-

mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reinigung wird durch Umkristallisation, säulenchromatographisch (Kieselgel: Cyclohexan/Essigsäureethylester) oder durch präparative RP-HPLC (Methode 7) vorgenommen.

5 Beispiel 5

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[4-fluor-3-(1,3,3-trimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-phenyl]harnstoff



10

Gemäß der allgemeinen Vorschrift B werden mit 84.5 mg (0.36 mmol) 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 15A) und 66 mg (0.39 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat nach Kristallisation 114 mg (79 % d. Th.) Produkt erhalten.

15

Fp.: 215.0°C

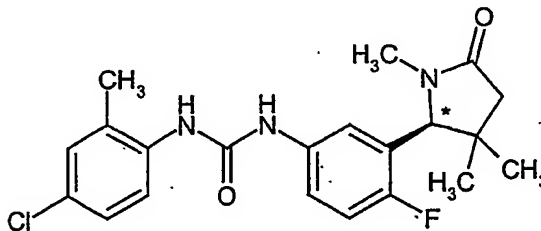
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.59$ min

MS (ESIpos): $m/z = 404$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6

20

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[4-fluor-3-[(2*S*)-1,3,3-trimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]-phenyl]harnstoff



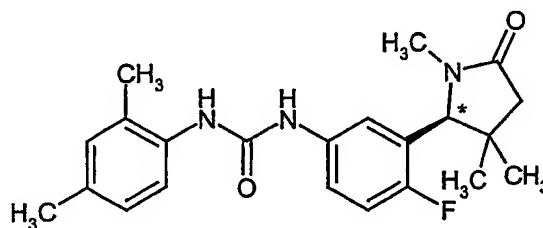
Gemäß der allgemeinen Vorschrift B werden mit 155 mg (0.66 mmol) (5*S*)-5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 16A) und 121 mg (0.72 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat nach Kristallisation 191 mg (72 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.67$ min

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.70$ (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 2.07 (d, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.25 (d, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 4.54 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.16-7.26 (m, 3 H), 7.51 (m, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H)

Beispiel 7

N-(2,4-Dimethylphenyl)-*N'*-{4-fluor-3-[(2*S*)-1,3,3-trimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]-phenyl}harnstoff



Gemäß der allgemeinen Vorschrift B werden mit 157 mg (0.66 mmol) (5*S*)-5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-1,4,4-trimethyl-2-pyrrolidinon (Beispiel 16A) und 108 mg (0.73 mmol) 2,4-Dimethylphenylisocyanat nach chromatographischer Reinigung (Methode 7) 133 mg (52 % d. Th.) Produkt erhalten.

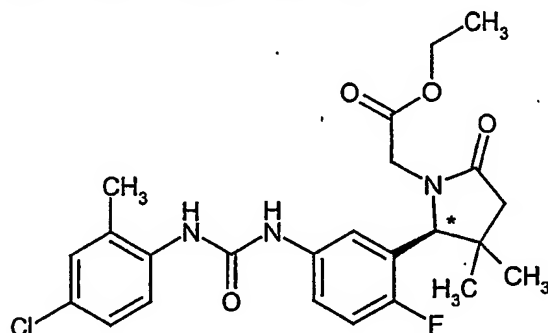
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.49$ min

MS (ESIpos): $m/z = 384$ ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.69$ (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 2.07 (d, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.26 (d, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 4.53 (s, 1 H), 6.92-6.98 (m, 3 H), 7.18 (t, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H).

Beispiel 8

{{(2*S*)-2-[5-({[(4-Chlor-2-methylphenyl)amino]carbonyl}amino)-2-fluorphenyl]-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl}essigsäureethylester



5

Gemäß der allgemeinen Vorschrift B werden mit 119 mg (0.39 mmol) [(2*S*)-2-(5-Amino-2-fluorphenyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidinyl]essigsäureethylester (Beispiel 18A) und 71 mg (0.42 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat nach chromatographischer Reinigung (Methode 7) 88 mg (48% d. Th.) Produkt erhalten.

10

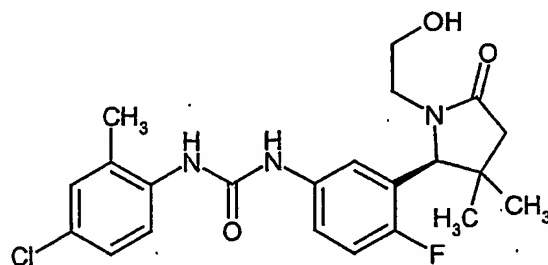
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 476$ ($M+H$)⁺

Beispiel 9

15

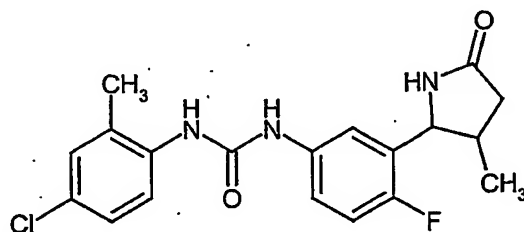
N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-{4-fluor-3-[(2*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl]phenyl}harnstoff



- Gemäß einer Vorschrift von K. A. Scheidt et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 1998, 2477-2494 werden 38 mg Calciumchlorid in 1 ml Ethanol suspendiert und die Suspension auf -5°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 82 mg (0.17 mmol) $\{(2S)-2-[5-([(4\text{-Chlor-2-methylphenyl})\text{amino}] \text{carbonyl})\text{amino})-2\text{-fluorphenyl}]-3,3\text{-dimethyl-5-oxo-1-pyrrolidiny}] \text{essigsäureethylester}$ (Beispiel 8) in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man lässt noch 5 min rühren und gibt dann 26 mg Natriumborhydrid in einer Portion zu. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmen und bei dieser Temperatur über Nacht rühren. Dann gibt man zu der Reaktionsmischung 1 M Zitronensäure und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung mittels RP-HPLC, wobei 73 mg (96 % d. Th.) Produkt erhalten werden.
- 15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.38$ min
MS (ESIpos): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺

Beispiel 10

- 20 *N*-(4-Chlor-2-methylphenyl)-*N'*-[4-fluor-3-(3-methyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)phenyl]-harnstoff



- Gemäß der allgemeinen Vorschrift B werden mit 196 mg (0.94 mmol) 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4-methyl-2-pyrrolidinon und 189 mg (1.13 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat nach chromatographischer Reinigung (Methode 7) 184 mg (52 % d. Th.) Produkt (Diastereomergemisch) erhalten.

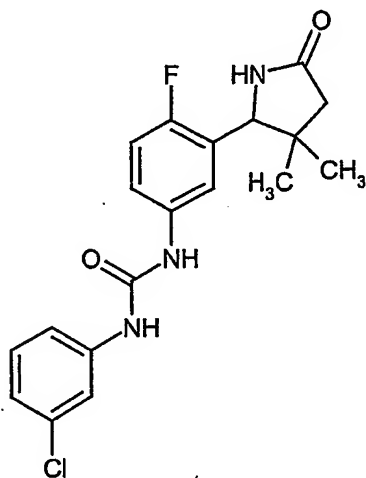
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.36$ min

MS (ESIpos): $m/z = 376$ ($M+H$)⁺

Beispiel 11

5

N-(3-Chlorphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorphenyl]-
harnstoff



10 In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.18 mmol 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.22 mmol 3-Chlorphenylisocyanat gewonnen.

Ausbeute: 74 % d. Th.

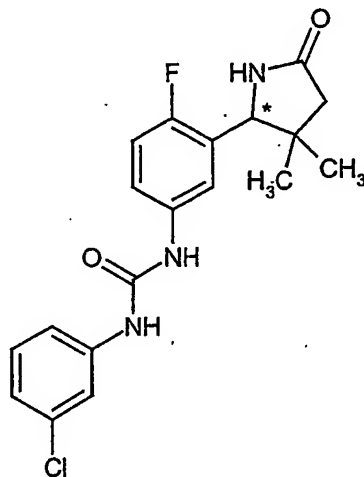
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.4$ min

15 MS (ESI): $m/z = 376$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (s, 2 H); 4.6 (s, 1 H); 6.95–7.5 (m, 6 H); 7.7 (s, 1 H); 8.0 (s, 1 H); 8.8 (s, 1 H); 8.9 (s, 1 H).

Beispiel 12

N-(3-Chlorphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorphenyl]-
harnstoff

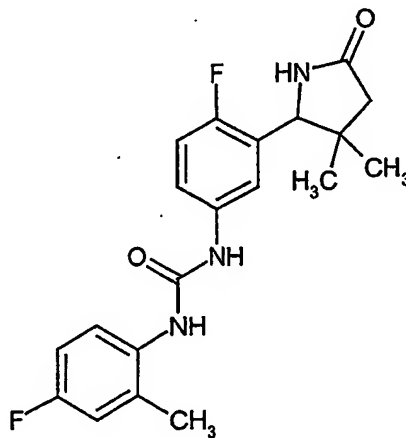


5

Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel 11 nach HPLC-Methode 5 als Enantiomer B erhalten.

10 **Beispiel 13**

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorphenyl]-N'-(4-fluor-2-methyl-phenyl)harnstoff



In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.18 mmol 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.22 mmol 4-Fluor-2-methyl-phenylisocyanat gewonnen.

Ausbeute: 95 % d. Th.

5 HPLC (Methode 6): $R_t = 4.2$ min

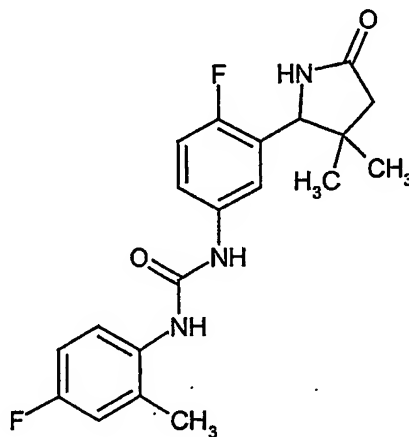
MS (ESI): $m/z = 374$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (s, 2H); 2.2 (s, 3 H); 4.6 (s, 1 H); 6.9-7.3 (m, 4 H); 7.4-7.6 (m, 1 H); 7.65-7.8 (m, 1 H); 7.85 (s, 1 H); 8.0 (s, 1H); 9.1 (s, 1H).

10

Beispiel 14

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluorphenyl]-N'-(4-fluor-2-methylphenyl)harnstoff

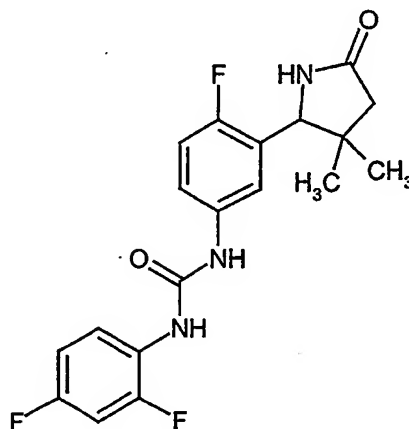


15

Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel 13 nach HPLC-Methode 4 als Enantiomer B erhalten.

Beispiel 15

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluorphenyl]-
harnstoff



5

In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.14 mmol 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.16 mmol 2,4-Difluorphenylisocyanat gewonnen.

10 Ausbeute: 59 % d. Th.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min

MS (ESI): $m/z = 378$ ($M+H$)⁺

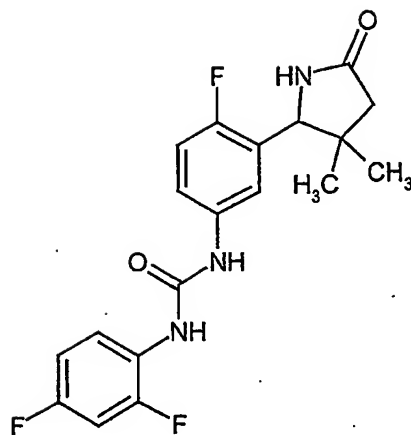
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3H); 1.2 (s, 3H); 2.1 (s, 1 H); 4.6 (s, 1H); 6.95-7.55 (m, 5 H); 7.9-8.15 (m, 2H); 8.4 (s, 1H); 9.15 (s, 1H).

15

Beispiel 16

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(3,3-dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluorphenyl]-
harnstoff

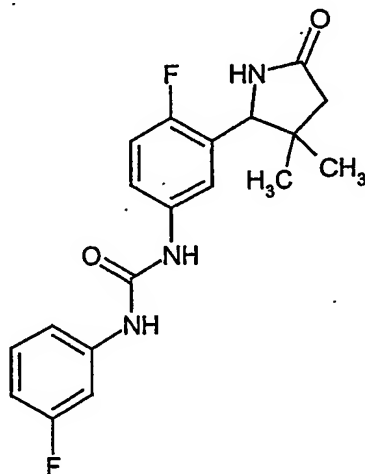
- 70 -



Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel
5 15 nach HPLC-Methode 4 als Enantiomer B erhalten.

Beispiel 17

10 N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluorophenyl]-N'-(3-fluorophenyl)harn-
stoff



In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.14 mmol 5-(5-Amino-2-fluorophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.16 mmol 3-Fluorphenylisocyanat gewonnen.

- 71 -

Ausbeute: 74 % d. Th.

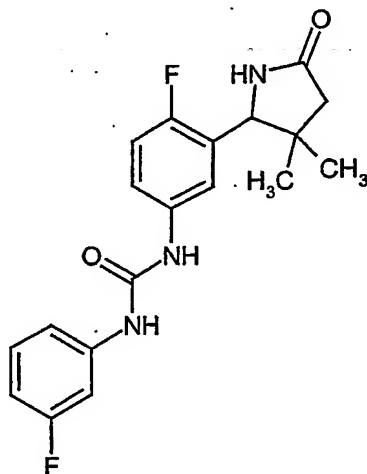
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min

MS (ESI): $m/z = 360$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (s, 2 H); 4.55 (s, 1 H); 6.7-6.9 (m, 1 H); 7.05-7.6 (m, 6 H); 8.0 (s, 1 H); 8.8 (s, 1 H); 8.9 (s, 1 H).

Beispiel 18

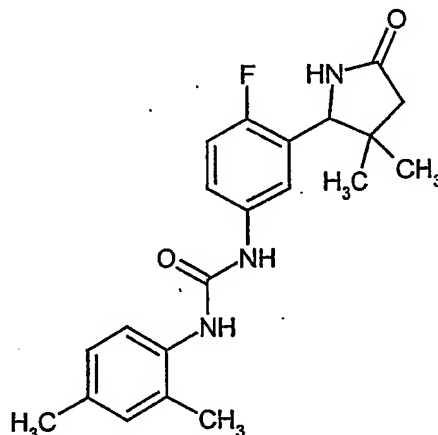
10 N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorphenyl]-N'-(3-fluorphenyl)harnstoff



Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel 17 nach HPLC-Methode 4 als Enantiomer B erhalten.

Beispiel 19

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorophenyl]-N'-(2,4-dimethylphenyl)-harnstoff



5

In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.18 mmol 5-(5-Amino-2-fluorophenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.22 mmol 2,4-Dimethylphenylisocyanat gewonnen.

Ausbeute: 71 % d. Th.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.3$ min

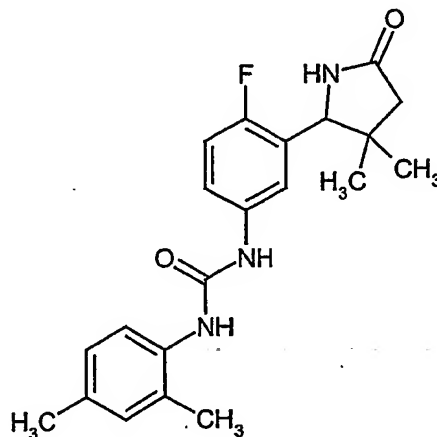
MS (ESI): $m/z = 370$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (s, 2 H); 2.15 (s, 3 H); 2.2 (s, 3 H); 4.6 (s, 1 H), 6.9-7.3 (m, 4 H); 7.4-7.6 (m, 1 H); 7.65 (d, 1 H); 7.8 (s, 1 H); 8.0 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

15

Beispiel 20

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorophenyl]-N'-(2,4-dimethylphenyl)-harnstoff



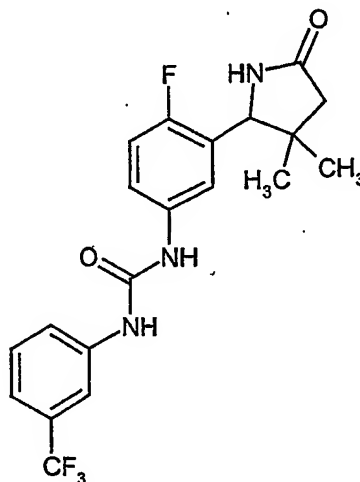
5

Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel 19 nach HPLC-Methode 4 als Enantiomer B erhalten.

Beispiel 21

10

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidiny)-4-fluorophenyl]-N'-[3-(trifluormethyl)phenyl]-harnstoff



In Analogie zu Beispiel 1 wird die Zielverbindung aus 0.18 mmol 5-(5-Amino-2-fluorphenyl)-4,4-dimethyl-2-pyrrolidinon und 0.22 mmol 3-Trifluormethylphenylisocyanat gewonnen.

Ausbeute: 91 % d. Th.

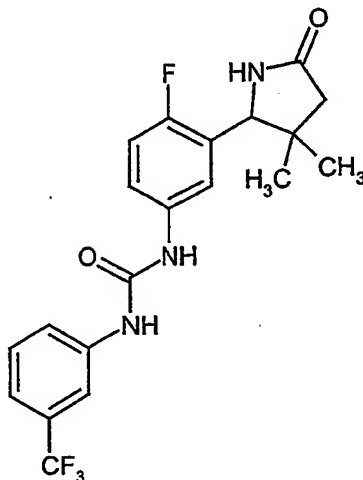
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.5$ min

MS (ESI): $m/z = 410$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.65$ (s, 3 H); 1.2 (s, 3 H); 2.1 (s, 2 H); 4.6 (s, 1 H); 7.1-7.7 (m, 6 H); 8.0 (s, 2 H); 9.0 (s, 2 H).

10 **Beispiel 22**

N-[3-(3,3-Dimethyl-5-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-fluorphenyl]-N'-[3-(trifluormethyl)-phenyl]harnstoff



15 Die Zielstruktur wird durch chromatographische Enantiomerentrennung von Beispiel 21 nach HPLC-Methode 4 als Enantiomer B erhalten.

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir[®], Foscarnet[®] und Cidofovir[®] dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

25

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

30

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytotoxischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in μM , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;
 SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

- 5 Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC_{50} [μM]	HCMV EC_{50} [μM]	SI HCMV
1	9	0.02	450
2	14	0.006	2414
3	16	0.1	160
4	5	0.01	500
6	21	0.006	3620
10	24	0.086	279

10

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

- 15 Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M+B, Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

20

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01-0,03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M.O.I = 0.03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Ca. 16 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (14 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 3 oder 10 oder 30 oder 60 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form

einer 0,5 %-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO oder einer 0,5 %-igen Tylosesuspension. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/ 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

15

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

30

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

10-200 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5

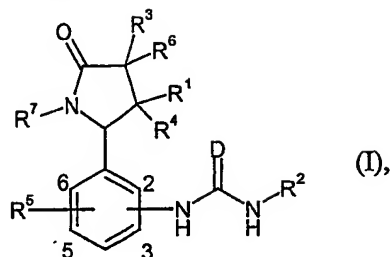
Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

der Rest $-NHC(D)NHR^2$ über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist,

10

D für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

15

oder

20

R^1 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,

25

- 5 R^2 für C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl steht, wobei Cycloalkyl und Aryl substituiert sein können mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl und C_1 - C_6 -Alkyl,
- 10 R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 15 oder
- 20 R^3 und R^6 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C_3 - C_6 -Cycloalkyl-Ring, wobei der Cycloalkyl-Ring substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 25 R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino und C_1 - C_6 -Alkylamino,
- 30 R^5 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxy, Benzyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl-amino-carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl-

aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht.

5 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

10 R⁷ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl-carbonylamino, C₁-C₆-Alkyl-carbonyloxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonyloxy, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyloxy und C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyloxy,

20 R¹, R³, R⁴ und R⁶ nicht alle gleichzeitig Wasserstoff sind,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
25 der Rest -NHC(D)NHR² über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,

D für Sauerstoff steht,

30 R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

5 R² für C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

10 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

15 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

20 R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht,

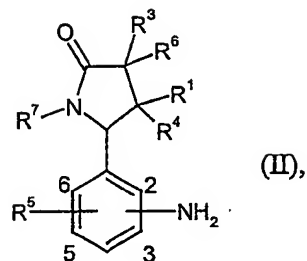
25 R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, Amino und C₁-C₆-Alkylamino,

und

30 R⁷ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyloxy.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass
- 5 der Rest $-\text{NHC}(\text{D})\text{NHR}^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist,
- D für Sauerstoff steht,
- R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht,
- 10 R^2 für Phenyl oder Adamantyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann
mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
- 15 R^3 für Wasserstoff steht,
- R^4 für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht,
- R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Methyl steht,
- 20 R^6 für Wasserstoff steht,
- und
- 25 R^7 für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl substituiert sein
kann mit 0 oder 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
aus Hydroxy und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaminocarbonyloxy}$.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest
- 30 $-\text{NHC}(\text{D})\text{NHR}^2$ über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass D für Sauerstoff steht.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ für Methyl steht.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R² für Adamantyl oder Phenyl steht, wobei Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano und Methyl.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R³ für Wasserstoff steht.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ für Wasserstoff oder Fluor steht.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R⁶ für Wasserstoff steht.
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht.
13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel



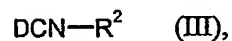
in welcher

5 -NH_2 über eine der Positionen 2 oder 3 an den Aromaten gebunden ist, und

R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

10



in welcher

R^2 und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

umgesetzt werden.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20 15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.

16. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
- 5 17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.
- 10 18. Arzneimittel nach Anspruch 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
19. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent No.

PCT/EI 00, 04667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D207/26 A 31/4015 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 34238 A (AMERICAN HOME PROD) 15 June 2000 (2000-06-15) claims 1,13-21 ---	1,14
A	WO 93 07141 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 15 April 1993 (1993-04-15) example 7 page 7, line 4 - line 11 ---	1,14
A	WO 99 14191 A (BABU YARLAGADDA S ; BROUILLETTE WAYNE J (US); LUO MING (US); ATIGAD) 25 March 1999 (1999-03-25) example 2 claim 21 -----	1,14-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2003

Date of mailing of the international search report

09/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat
PCT/L. 3/04667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0034238	A	15-06-2000	AU 1934500 A	26-06-2000
			BG 105583 A	31-12-2001
			BR 9916086 A	04-09-2001
			CA 2351403 A1	15-06-2000
			CN 1332725 T	23-01-2002
			CZ 20011957 A3	17-10-2001
			EP 1137632 A1	04-10-2001
			HU 0104763 A2	29-04-2002
			JP 2002531545 T	24-09-2002
			NO 20012838 A	08-08-2001
			PL 348178 A1	06-05-2002
			SK 7702001 A3	04-04-2002
			TR 200101597 T2	22-10-2001
			WO 0034238 A1	15-06-2000
			US 6201013 B1	13-03-2001
			ZA 200104144 A	21-08-2002
WO 9307141	A	15-04-1993	AU 2869092 A	03-05-1993
			MX 9205875 A1	01-07-1993
			PT 100947 A	28-02-1994
			WO 9307141 A1	15-04-1993
			ZA 9207787 A	20-07-1993
WO 9914191	A	25-03-1999	AU 9317298 A	05-04-1999
			WO 9914191 A1	25-03-1999
			US 6509359 B1	21-01-2003
			ZA 9808469 A	17-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/04667

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D207/26 K31/4015 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 00 34238 A (AMERICAN HOME PROD) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Ansprüche 1,13-21 ---	1,14
A	WO 93 07141 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 15. April 1993 (1993-04-15) Beispiel 7 Seite 7, Zeile 4 - Zeile 11 ---	1,14
A	WO 99 14191 A (BABU YARLAGADDA S ; BROUILLETTE WAYNE J (US); LUO MING (US); ATIGAD) 25. März 1999 (1999-03-25) Beispiel 2 Anspruch 21 -----	1,14-21



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: Aktenzeichen

PCT/CH J3/04667

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0034238	A	15-06-2000	AU 1934500 A 26-06-2000
			BG 105583 A 31-12-2001
			BR 9916086 A 04-09-2001
			CA 2351403 A1 15-06-2000
			CN 1332725 T 23-01-2002
			CZ 20011957 A3 17-10-2001
			EP 1137632 A1 04-10-2001
			HU 0104763 A2 29-04-2002
			JP 2002531545 T 24-09-2002
			NO 20012838 A 08-08-2001
			PL 348178 A1 06-05-2002
			SK 7702001 A3 04-04-2002
			TR 200101597 T2 22-10-2001
			WO 0034238 A1 15-06-2000
			US 6201013 B1 13-03-2001
			ZA 200104144 A 21-08-2002
WO 9307141	A	15-04-1993	AU 2869092 A 03-05-1993
			MX 9205875 A1 01-07-1993
			PT 100947 A 28-02-1994
			WO 9307141 A1 15-04-1993
			ZA 9207787 A 20-07-1993
WO 9914191	A	25-03-1999	AU 9317298 A 05-04-1999
			WO 9914191 A1 25-03-1999
			US 6509359 B1 21-01-2003
			ZA 9808469 A 17-03-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



BLACK BORDERS

- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.